

On the etiology of mental retardation: the clinical genetic approach

Citation for published version (APA):

Moog, U. (2005). *On the etiology of mental retardation: the clinical genetic approach*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20051111um>

Document status and date:

Published: 01/01/2005

DOI:

[10.26481/dis.20051111um](https://doi.org/10.26481/dis.20051111um)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Mental retardation (MR) originates before the age of 18, and is a lifelong disability characterised by significant limitations both in intellectual functioning (IQ <70) and in several areas of adaptive behavior. It has a major impact on the life of the affected individual and his/her social interaction with others.

Chapter 1 addresses general aspects of MR and gives an outline of this thesis. Worldwide, a prevalence of 0.38% has been established for severe MR (IQ <50) whereas the prevalence for mild MR (IQ 50–70) is up to 3% and varies widely. In the Netherlands, at least 0.7% of the population is mentally retarded. About half of them live in residential settings, with an increasing proportion of these living in small community-based groups. General practitioners and specialised Physicians for Persons with Intellectual Disabilities (Arts voor Verstandelijk Gehandicapten, AVG) are the most important medical care providers. Health problems are twice as frequent as in the general population and partly depend on the cause of the MR. This thesis provides an overview of the current state of the art of clinical genetic diagnostic investigations in MR. These comprise clinical evaluation, and cytogenetic, molecular and metabolic analyses. In addition to a general overview of each aspect, all of them will be illustrated by a representative study. The aim is both to promote diagnostic research in the field of the etiology of MR, and to provide a practical tool for care providers for mentally retarded persons.

In **chapter 2**, studies on the etiology of MR published since the beginning of the 1980s are reviewed. It is shown that the yield of the studies critically depends on the chosen methodology and classification, but even more on the use of the term diagnosis. A new, dynamic method of classification is proposed which includes the degree of certainty of a diagnosis. This novel method is meant to allow classification with a more transparent use of the term diagnosis, and to facilitate follow-up of patients.

Chapter 3 deals with the clinical evaluation of a mentally retarded patient. This includes assessment of the history, and a physical examination which focuses on observation, surface inspection, anthropometric measurements and a basic neurological examination. Phenotypic abnormalities such as malformations and minor anomalies are of particular importance. A multidisciplinary approach reflects the complex needs of a mentally retarded person. For institutionalised patients, the cooperation of the Physician for Persons with Intellectual Disabilities with the clinical geneticist is of particular importance. A distribution of their respective tasks is proposed. The clinical examination allows syndrome recognition, provides the basis for subsequent laboratory tests, and is essential for developmental research.

For illustration, the brain malformations of oculocerebrocutaneous syndrome (OCCS), a rare neurocutaneous disorder, are reviewed. A consistent pattern of malformations could be delineated in the majority of patients. It comprises a complex forebrain malformation, and a novel mid-hindbrain malformation which is thought to be pathognomonic for OCCS. The delineated pattern of brain malformations allows differentiation from other syndromes and points to a defect of the mid-hindbrain organizer as the underlying pathogenetic mechanism.

In **Chapter 4**, a summary of cytogenetic studies in MR is given. Over the past more than 50 years, techniques have evolved from non-banded to high resolution banded chromosome analysis: nowadays, the latter is the gold standard. FISH techniques and all techniques derived from it play a major role. The report of a series of patients illustrates that the combined application of different classical cytogenetic techniques can enable the diagnosis of patients who were assumed to have a normal karyotype after their first investigation. Cytogenetically visible aberrations are found in roughly 10% of patients with MR.

During the last decade, it has been shown that in addition, cryptic subtelomeric abnormalities contribute significantly to the etiology of MR. Both a review of previously published studies and a retrospective study of the patients evaluated at the Department of Clinical Genetics at Maastricht, reveals a prevalence of subtelomeric rearrangements of about 5%. The clinical presentation of all aberrations detected at Maastricht is reported, and the relevant literature reviewed. The interpretation of detected subtelomeric abnormalities may be complicated by different factors, such as the occurrence of variants and clinical variability.

Chapter 5 concerns forms of MR that can be diagnosed by molecular analysis. Fragile X syndrome and other, well-known X-linked MR syndromes are briefly reviewed. The distinction between non-syndromic X-linked MR (MRX) with non-specific MR only, and syndromic X-linked MR (MRXS) with associated features, has been softened by the detection of at least 10 genes involved in both forms. Autosomal MR syndromes and non-syndromic forms of MR are also shortly discussed; so far, the latter ones have no clinical significance.

Mutations in the *MECP2* gene cause Rett syndrome in female patients, and, much less frequently, MRXS and MRX in males. The phenotypic spectrum of neurodevelopmental disorders in males caused by *MECP2* mutations is critically reviewed, and a case of a 21 year old male with male Rett variant is described. *MECP2* analysis in a group of 72 males with unexplained combinations of MR and different neurological features shows that even in this clinically highly selected group, *MECP2* mutations are infrequently found. Rett variant may however be clinically underrecognised in males.

Chapter 6 addresses the question whether and when adult patients with MR should be recommended for metabolic testing. Metabolic disorders are responsible for only a small fraction of MR, probably for less than 1%. It has however been shown that they are associated with a remarkably broad phenotypic spectrum. A review of metabolic investigations performed over a 10-year period in adolescent and adult persons with MR confirms that targeted testing in a clinically selected group is appropriate. The spectrum of possible indicators however is broad, and a proposal is made for an adapted list of clinical findings which may indicate the need for metabolic testing.

Chapter 7 finally deals with the benefits of genetic evaluation of MR, and with future perspectives. The benefits of a causal diagnosis are numerous and comprise relief from uncertainty, optimisation of care procedures, genetic counselling and possibly prevention. Giving a name to the clinical problem seems to have an essential role. It is concluded that every person with MR has the right to have an etiological evaluation.

Future perspectives will be dominated by the need for systematic approaches requiring standardization and classification in different fields, and by new technologies such as MLPA/MAPH and array-based technologies. The interpretation of the resulting flood of data will be a major demand on clinical geneticists.

SAMENVATTING

Mentale retardatie (MR) wordt beschouwd als een levenslange handicap die begint voor de leeftijd van 18 jaar, en wordt gekenmerkt door significante beperkingen van intellectuele vermogens ($IQ < 70$) én van meerdere gebieden van adaptief gedrag. Het heeft een grote invloed op het leven van de aangedane persoon en op de sociale interacties met anderen.

Hoofdstuk 1 beschrijft de algemene aspecten van MR en geeft een overzicht van de inhoud van dit proefschrift.

Wereldwijd is een prevalentie van 0.38% voor ernstige MR ($IQ < 50$) aangetoond, terwijl de prevalentie voor milde MR ($IQ 50-70$) in de verschillende studies sterk varieert en kan oplopen tot 3%. In Nederland is minstens 0.7% van de populatie mentaal geretardeerd. De helft van deze personen verblijft in aangepaste instellingen, waarbij overigens het aandeel kleinschalige woonvormen steeds groter wordt. De meest belangrijke medische behandelaars zijn huisartsen en AVGs (Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten). Medische problemen komen bij mensen met MR tweemaal zo vaak voor als in de algemene bevolking en houden deels verband met de oorzaak van de MR.

Dit proefschrift geeft een overzicht van de huidige stand van zaken van het klinisch genetisch onderzoek naar MR. Dit onderzoek omvat een klinische evaluatie, en cytogenetische, moleculaire en metabole laboratoriumtesten. Ieder onderdeel bevat een algemeen overzicht en wordt geïllustreerd door een representatieve studie.

Dit proefschrift beoogt het diagnostisch onderzoek op het gebied van de etiologie van MR te bevorderen en een hulpmiddel aan te reiken voor de praktijk van hulpverleners voor mentaal geretardeerden.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van studies naar de etiologie van MR die sinds het begin van de jaren '80 verschenen zijn. Daaruit wordt duidelijk dat de gerapporteerde resultaten niet alleen in sterke mate afhangen van de methode en classificatie waarvoor gekozen werd, maar meer nog van het gebruik van de term 'diagnose'. Daarom wordt een nieuwe, dynamische manier van classificatie, die rekening houdt met de waarschijnlijkheid van de diagnose, voorgesteld. Door toepassing van deze nieuwe methode wordt de term 'diagnose' transparanter en de follow-up van patiënten gemakkelijker.

Hoofdstuk 3 behandelt de klinische evaluatie van een patiënt met MR. Deze omvat het vastleggen van de voorgeschiedenis van de patiënt en het verrichten van lichamelijk onderzoek dat zich met name richt op observatie, inspectie, anthropometrische metingen en een basaal neurologische verkenning. Phenotypische afwijkingen zoals malformaties en kleine anomalieën zijn bijzonder belangrijk. Een multidisciplinaire aanpak is daarbij aangewezen en weerspiegelt

de complexe behoeften van mensen met MR. Voor patiënten in instellingen is de samenwerking tussen de AVG en de klinisch geneticus bijzonder belangrijk; een taakverdeling tussen hen wordt voorgesteld. Het klinisch onderzoek leidt tot syndroomherkenning, is de basis voor verder beleid en laboratorium onderzoek, en is tevens essentieel voor wetenschappelijk onderzoek. Ter illustratie worden de hersenafwijkingen van patiënten met het oculocerebrocutaan syndroom (OCCS), een zeldzaam neurocutaan syndroom, beschreven. Een consistent patroon van afwijkingen kon bij de meeste van deze patiënten worden aangetoond. Dit bestond uit een complexe afwijking van de voorhersenen en een unieke malformatie van het tectum en de kleine hersenen, die waarschijnlijk pathognomonisch is voor OCCS. De beschreven hersenafwijkingen onderscheiden OCCS van andere syndromen en wijzen naar een mogelijk pathogenetisch mechanisme.

In **hoofdstuk 4** wordt een samenvatting van cytogenetische studies naar MR gegeven. Tijdens de afgelopen 50 jaar hebben de technieken van chromosomenonderzoek zich ontwikkeld van niet-gebandeerde karyogrammen naar high-resolution gebandeerde chromosomenanalyse, die tegenwoordig de gouden standaard is. Het FISH-onderzoek en andere technieken die hieruit ontstaan zijn, spelen een belangrijke rol bij de opheldering van chromosomale bevindingen. De opgenomen publicatie van een serie patiënten illustreert dat de toepassing van gecombineerde cytogenetische methoden afwijkingen kan opsporen bij patiënten die bij een vroeger uitgevoerd onderzoek een normaal karyotype toegerekend hadden gekregen. Cytogenetisch zichtbare chromosoomafwijkingen worden bij grofweg 10% van patiënten met MR gevonden.

De afgelopen 10 jaar is bovendien aangetoond dat cryptische subtelomere chromosoomafwijkingen significant bijdragen aan de oorzaken van MR. Een overzicht van reeds gepubliceerde studies én een retrospectieve studie van patiënten die bij de afdeling Klinische Genetica Maastricht onderzocht zijn, laat een prevalentie van ongeveer 5% van subtelomere afwijkingen zien. De kliniek van alle Maastrichtse patiënten met een subtelomere afwijking wordt beschreven en een bijbehorend literatuuroverzicht gegeven. De interpretatie van de betekenis van subtelomere afwijkingen kan soms door verschillende factoren bemoeilijkt worden, zoals het voorkomen van varianten en klinische variabiliteit.

Hoofdstuk 5 betreft vormen van MR waarvan de oorzaak met moleculair onderzoek vastgesteld kan worden. Fragiele X syndroom en andere bekende X-gebonden MR syndromen worden kort beschreven. Het onderscheid tussen niet-syndromale X-gebonden MR (MRX) met aspecifieke MR als enig kenmerk, en syndromale X-gebonden MR (MRXS) met bijkomende kenmerken vervaagt door de ontdekking dat minstens 10 genen bij beide vormen

betrokken zijn. Autosomale MR syndromen en niet-syndromale vormen van MR worden eveneens kort besproken; tot nu toe hebben de laatst genoemde geen betekenis in de klinische praktijk.

Mutaties in het *MECP2* gen veroorzaken Rett syndroom bij vrouwen en, veel minder frequent, MRX en MRXS bij mannen. Het phenotypische spectrum van ontwikkelingsstoornissen bij mannen veroorzaakt door *MECP2* mutaties, wordt kritisch beschouwd. Daarnaast wordt de casus van een 21-jarige jongeman met Rett variant beschreven. *MECP2* genanalyse in een groep van 72 mannen met een onverklaarde combinatie van MR en diverse neurologische verschijnselen laat zien dat *MECP2* mutaties zelfs in deze klinisch goed geselecteerde groep maar zelden worden gevonden. Mogelijk is Rett variant wel ondergediagnostiseerd bij mannen.

Hoofdstuk 6 benadert de vraag of en wanneer volwassen mentaal geretardeerde patiënten in aanmerking voor metabool onderzoek komen. Metabole aandoeningen zijn de oorzaak van slechts een klein deel van alle gevallen van MR, mogelijk minder dan 1%. Deze tonen echter een opvallend breed phenotypisch spectrum. Een overzicht van metabole onderzoeken verricht in een periode van 10 jaar bij adolescenten en volwassen personen met MR bevestigt dat testen in een klinisch geselecteerde groep van patiënten aangewezen is. Er is echter een breed spectrum van klinische bevindingen die op een mogelijke metabole aandoening kunnen wijzen. Een aangepaste lijst met dergelijke bevindingen wordt voorgesteld.

Hoofdstuk 7 tenslotte bediscussieert het nut van een genetische evaluatie naar MR en het toekomstig perspectief. Het belang van een juiste causale diagnose heeft zowel sociale als klinische aspecten. Te denken valt daarbij onder meer aan verlossing van onzekerheid, optimalisatie van behandeling en begeleiding, erfelijkheidsvoorlichting en mogelijk preventie. De naamgeving speelt hierbij een cruciale rol. De conclusie is dat iedere persoon met MR recht op gedegen etiologisch onderzoek heeft.

Het toekomstig perspectief wordt bepaald door de behoefte aan systematische benaderingen die standaardisatie en classificatie op diverse gebieden vereisen, en door nieuwe technologieën zoals MLPA/MAPH en op micro-array-gebaseerde technieken. De interpretatie van de resulterende overvloed van data zal een behoorlijk beroep doen op de kennis en kundigheid van klinisch genetici.